

## **Evolution – Natürlich oder von Menschenhand**

Ernst-Ludwig WINNACKER ML (München)

### *Zusammenfassung*

Evolution ist ein stochastischer Prozess. Nach Charles DARWIN vollzieht er sich an und in Populationen lebender Organismen. Populationen bringen einzelne Individuen hervor, die sich bei einer Veränderung der äußeren Umstände besser anpassen, als andere. Diese Veränderungen können Katastrophen aller Art sein, wie Hungersnöte, Dürreperioden, Überschwemmungen, aber auch subtilerer Natur, wie Allergien oder Krankheitsresistenzen.

Die Unterschiede zwischen Individuen entstehen bei höheren Organismen im Prozess der Reduktionsteilung (Meiose) bei der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle, einem Prozess, in dem es zu einem ungesteuerten Austausch zwischen Teilen des Erbguts von Mutter und Vater kommt. Deswegen sind einzelne Organismen einer bestimmten Spezies immer verschieden. Die Verschiedenheit spiegelt sich in Veränderungen des Erbguts wider, des sogenannten Genotyps. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass gezielte Veränderungen des Erbguts zu gezielten Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild (Phänotyp) eines Organismus führen.

Dies ist einfacher gesagt, als getan. Lange Zeit hindurch standen einem solchen Vorhaben (1.) ein Mangel an geeigneten Technologien entgegen und (2.) die Komplexität des Genoms, insbesondere des menschlichen Genoms. Mit der Erfindung der CRISPR/Cas-Methode scheint der erste Teil behoben. Das Genom-Editing ist heute eine Standardmethode in der biologischen Grundlagenforschung. Es bleibt die Komplexität des menschlichen Genoms, die kaum verstanden ist. Der Vortrag wird versuchen, die wissenschaftlichen, juristischen und ethisch/moralischen Grenzen unserer Möglichkeiten bei dem Versuch aufzuzeigen, die Evolution des Menschen gezielt zu beeinflussen.

### *Abstract*

Evolution is a stochastic process. According to Charles Darwin it acts on populations of living organisms. Populations occasionally produce individuals, which can adapt better to changes in environmental conditions than other individuals. These changes can be natural disasters of all kind, like floods, volcano eruptions, or earthquakes but they can also be of a more subtle nature like allergies or disease resistances.

Differences between individuals of a given population arise during the fusion of an egg and a sperm cell. This process of meiosis produces a random exchange between homologous chromosomes of father and mother. Thus, individuals of a certain species are always somewhat different. These differences are reflected in subtle changes of their respective genomes. Conversely, this means that targeted changes in a genome could lead to variations in the physical appearance of the corresponding organism.

This is easier said than actually done. Genome-Editing has been an old dream of molecular biologist. But it only came true recently with the discovery of the CRISPR/Cas system. Its application in our species and its germ line though is hampered by the complexity of the human genome, at least when it comes to the manipulation of higher cognitive activities of the human brain. This paper will discuss progress in this exciting field including the legal, scientific and ethical limits when trying to put the power of evolution into human hands.

„I guess I should warn you, if I turn out to be particularly clear, you’ve probably misunderstood what I’ve said.“<sup>1</sup>  
(„Wenn Sie meinen, verstanden zu haben, was ich sagte, dann haben Sie mich wahrscheinlich missverstanden.“)

Alan GREENSPAN

Ich gehe sehr gerne in Naturkundemuseen, wie die in Berlin, Frankfurt, New York oder Paris. Bei einem Besuch erlebt man die ungeahnte, die unvorstellbar große Vielfalt von Farben und Formen in der Natur, die ein Zoo mit lebenden Tieren niemals darstellen kann. Am Deutlichsten zeigt das vielleicht die „Große Galerie der Evolution“ im Pariser Museum für Naturgeschichte (Abb. 1). Darüber hinaus, und ebenso wichtig, werden den Besuchern solcher Museen die Grundlagen der Darwinschen Theorien quasi wie von selbst vor Augen geführt.



Abb. 1 Ein Blick auf die „Grande Galerie d’Evolution“ im Pariser Museum für Naturgeschichte.  
Quelle: [http://www.unifor.it/allegati/2014/9/02\\_grande-galerie\\_4629.jpg](http://www.unifor.it/allegati/2014/9/02_grande-galerie_4629.jpg) (zuletzt geöffnet am 13. 11. 2017)

Die Darwinschen Theorien basieren auf der Vererbung, der Variabilität, der natürlichen sowie der sexuellen Auslese. Ein wunderbares Beispiel sind die Pfauenvögel, wie hier der Perlentpau (Abb. 2). Das Huhn ist 70 cm groß, der Hahn über 2,70 m. Das unscheinbare Weibchen hat aber das Sagen. Sie sucht sich einen Hahn aus, dessen Federkleid ihr besonders gut gefällt. Bei der nachfolgenden geschlechtlichen Vereinigung kommt es zu einem zufälligen Austausch von genetischem Material zwischen männlichen und weiblichen Chromosomen, auf Neudeutsch „Crossing-Over“ genannt (Abb. 3). Die Nachkommen, die dabei entstehen, sind immer Mosaik. Sie sehen daher immer ein wenig anders aus. Selten, aber doch immer wieder, entsteht dabei ein Hahn mit einem schöneren oder prächtigeren Federkleid als das seiner Vorfahren, an dem wiederum ein Weibchen besonderen Gefallen findet, und so fort.

Wenn durch irgendeinen äußeren Anlass die Nachkommen von der Elterngeneration getrennt werden, entwickelt sich vielleicht mit der Zeit eine neue Subspezies. Auf diese Weise entstehen immer wieder neue Verzweigungen der existierenden Stammbäume. Herkunft und Zufall sind also beides wichtige Elemente der Darwinschen Vererbungslehren.

Zusammengenommen erklären die genannten Vorgänge, dass und wie alle lebenden Organismen irgendwie miteinander verwandt sind, und wie das Leben nur ein einziges Mal erfunden werden musste, vor knapp vier Milliarden Jahren.

<sup>1</sup> [https://www.brainyquote.com/quotes/alan\\_greenSPAN\\_169876](https://www.brainyquote.com/quotes/alan_greenSPAN_169876) (zuletzt geöffnet am 9. 1. 2019).



Abb. 2 Männchen und Weibchen des Argusfasans.

Quelle: <https://s-media-cache-ak0.pinning.com/236x/b2/69/11/b26911f506d20564982f876a1939e5fe.jpg>  
(zuletzt geöffnet am 13. 11. 2017)

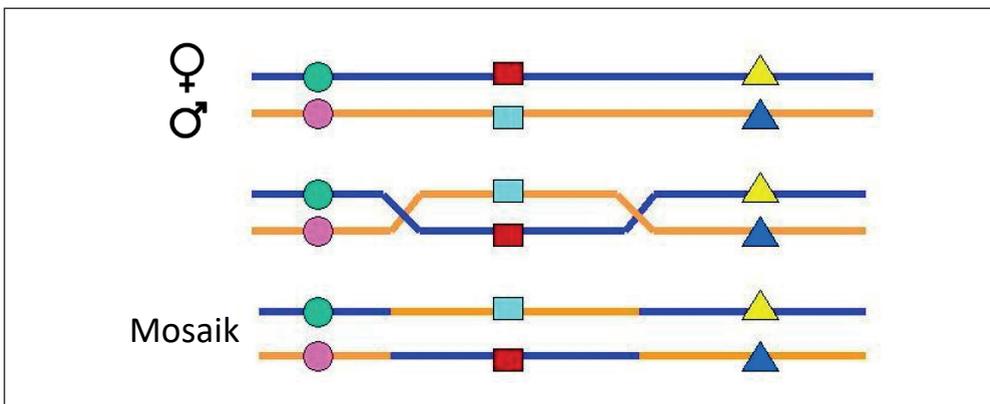


Abb. 3 Prozess des „Crossing-Over“ wie er in der sogenannten Meiose stattfindet. Bei diesem Vorgang lagern sich männliche und weibliche Chromosomen nebeneinander an, identische Gene jeweils gegenüber, und tauschen wahllos chromosomale Segmente aus. Im Ergebnis entsteht ein Mosaik aus beiden.

Quelle: <http://www.kindernetzwerk.de/glossar-crossing-over.html> (zuletzt geöffnet am 13. 11. 2017)

Die Frage, die ich in diesem Vortrag beantworten möchte, ist die, ob – und gegebenenfalls wie – diesem allein dem Zufall unterworfenen Evolutionsprozess bei uns selbst nachgeholfen werden kann.

Mit unserer lebenden Umgebung versuchen wir Menschen dies schon lange: Man denke nur an die Domestizierung der Wildtiere zu Nutztieren oder der Wildpflanzen zu Nutzpflanzen. Beides begann vor ca. 10000 Jahren. Deshalb versuchen einige Gelehrte das Anthropozän, also dasjenige Erdzeitalter, das im Wesentlichen durch unsere Spezies bestimmt ist, an diesem Zeitpunkt beginnen zu lassen. Andere sehen den Beginn erst mit der industriellen Revolution, dem Anstieg der Treibstoffgase und der Verdrängung der natürlichen Vegetation, also mit dem Ende des 19. Jahrhunderts.

Domestizierungen waren mühsame, weil zeitraubende Prozesse, denn es galt darauf zu hoffen, dass unter den Nachkommen von gezielten Kreuzungen irgendwann einmal solche mit verbesserten Eigenschaften auftauchen. Diese konnten dann weiter gezüchtet werden. Das gelang aber nur mit wenigen der größeren Tiere, darunter Hund, Pferd, Rind, Schaf, Schwein und Ziege. Der afrikanische Elefant war und ist nicht darunter. HANNIBALS Elefanten etwa waren nicht domestiziert, sondern nur gezähmt.

Der Prozess der Züchtung auf bestimmte Merkmale hin ist und war also extrem langwierig. Man muss ja immer auf die Ausprägung eines sogenannten Phänotyps warten, also auf das erwachsene, geschlechtsreife Tier oder die ausgewachsene neue Pflanze. Erst dann kann man entscheiden, ob dieser oder jener Organismus weiter in die Zucht gehen soll oder nicht.

Tatsächlich aber ist es der Genotyp, das Erbgut oder Genom, dem alle Züchtung zugrunde liegt. Das Genom bestimmt die Fellfarbe eines Nutztiers oder den Zuckergehalt der Zuckerrübe. Es wurde aber erst Mitte des vergangenen Jahrhunderts als solches überhaupt erkannt und blieb zunächst ein Buch mit sieben Siegeln. Heute liegt das hinter uns. Wir können jetzt die Informationen des Erbguts frei lesen, und zwar immer schneller und immer preiswerter. Selbst das Lesen eines gesamten menschlichen Genoms mit seinen drei Milliarden Bausteinen oder Buchstaben ist längst zur Routine geworden, und in wenigen Stunden zu Preisen von unter 1000 Euro zu haben.<sup>2</sup>

Seit wir uns der Bedeutung des Erbguts für Struktur und Funktion allen Lebens bewusst sind, und weil uns moderne Technologien diese Informationen gewissermaßen zu Füßen gelegt haben, ist es der große Wunschtraum der biologischen Wissenschaften, diese Information zu entschlüsseln, möglichst gezielt und Baustein für Baustein.

Lange Zeit hindurch blieb dieser Wunsch nach gezielten Eingriffen in das Genom eine schier unlösbare technologische Herausforderung. Bis zum Aufkommen der CRISPR/Cas9-Technologie<sup>3</sup> im Jahre 2012. Wir werden im Laufe dieser Konferenz hören, dass es auch schon vorher einige Genom-Editierungswerkzeuge gab, wie z. B. TALENs.<sup>4</sup> CRISPR/Cas9 aber schlägt sie alle.<sup>5</sup>

Über einen Umweg in die Welt der Bakteriengenome und die ihnen innewohnenden antiviralen Immunitätsmechanismen gelang es Emmanuelle CHARPENTIER einen Werkzeugkasten zu entwickeln, der das angestrebte Genom-Editieren ermöglicht. Nur fünf Jahre nach der Erfindung dieses Werkzeugs hat es einen beispiellosen Siegeszug durch die Laboratorien dieser Welt

2 GREEN et al. 2017.

3 CRISPR – Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats. Cas9 – CRISPR-assoziiertes Protein 9. Vgl. DOUDNA und CHARPENTIER 2014.

4 TALEN – Transcription Activator-like Effector Nuclease.

5 DOUDNA und CHARPENTIER 2014.

angetreten. Diese Technologie ist eine *Bonanza* der biologischen Grundlagenforschung. Ihre Präzision ist möglicherweise noch nicht optimal; sie wird jedoch unablässig verbessert.

Bislang gibt es kein CRISPR-Baby. Trotz aller Bedenken, auf die ich noch zu sprechen komme, wird viel darüber spekuliert, wo denn die menschengemachte Evolution ansetzen könnte, in welcher Richtung sich das Feld bewegen wird, um zu einer Verbesserung der *Conditio humana* zu kommen, zu einem bloßen „Up-grade“ oder gar zu einem „neuen Menschen“, wie wir ihn gemäß Stephen HAWKING vielleicht brauchen, um Exoplaneten zu besiedeln.<sup>6</sup>

Dieser Wunsch mag merkwürdig anmuten. Im Darwinschen Sinne sind wir jetzt schon eine Erfolgsgeschichte. Nicht nur unsere hominiden Vorfahren konnten unseren Siegeszug nicht aufhalten, sondern auch alles andere, was da krecht und fleucht. Im Gegenteil: Nie war die Aussterberate in den vergangenen 65 Millionen Jahren größer als heute. Manche sprechen von unserer Zeit als derjenigen des sechsten großen Aussterbens der Erdgeschichte.<sup>7</sup> Nicht nur ist es uns gelungen, irgendwelche Nischen zu besetzen, sondern die gesamte Erde ist uns untertan geworden. Das alles ist außerordentlich schnell gegangen und basiert vor allem auf unserer Sprache und unserer Intelligenz. Diese beiden Faktoren haben es ermöglicht, uns in fast allen erdenklichen Nischen als Selektionsgewinnler durchzusetzen. Angesichts einer Pockenepidemie brauchen wir nicht zu warten, bis sich in unserem Genom eine gewisse Resistenz ausprägt. Nein, unser Großhirn ermöglicht es uns, einen Impfstoff zu entwickeln.

Trotz allem gibt es in unserem Genom auch Spuren von über die Jahrtausende entstandenen genetischen Veränderungen. Zum Beispiel die Ausbreitung des Gens, das es Europäern erlaubt, auch als Erwachsene Milch zu trinken. Die entsprechende Genvariante der Lactase gibt es seit ca. 8000 Jahren, und sie erlaubt derzeit ca. 80 % der Europäer, aber nur knapp 28 % der Bevölkerung in Afrika, Milchzucker im Magen zu spalten. Die Lactoseintoleranz ist kein wirklich schwerwiegender Mangel. Er wird daher auch kaum als ein Fall für das Genom-Editieren angeführt.

Unter den Defiziten, die es bei uns heutigen Menschen gegebenenfalls zu beseitigen gilt, werden immer die monogenen Erbkrankheiten genannt, also Sichelzellanämie, Mukoviszidose, Duchennesche Muskeldystrophie, spinale Muskelatrophie, Huntingtonsche Chorea und viele, viele andere mehr. Die häufigste dieser Krankheiten ist die Sichelzellanämie. Etwa 50 Millionen Menschen weltweit tragen eine defekte Variante des zugrundeliegenden Gens, des Hämoglobingens. Sie werden aber niemals die Sichelzellanämie bekommen. Dazu bedarf es beider defekter Varianten, also zweier Partner mit je einem defekten Allel, wie man solche Varianten auch nennt. In den USA, wo die Krankheit noch am häufigsten, insbesondere in der schwarzen Bevölkerung, auftritt, läuft dies auf etwa eine erkrankte Person unter 1000 hinaus. Die Anteile sind bei den anderen Erbkrankheiten wesentlich geringer, aber das Leid ist für die Betroffenen groß, und entsprechend der Druck, diese Genvarianten loszuwerden.

Unsere genomischen „Photoshop-Aktivitäten“ müssen sich nicht auf die monogenen Erbkrankheiten beschränken. Aktuelle Beispiele auf dem Jahrmarkt der Genetik reichen von der Beseitigung chronischer Schlafstörungen, über die Verlängerung unserer Lebenszeit, bis hin zum Brustkrebs. Eine Reihe von denkbaren Beispielen habe ich in folgender Tabelle zusammengestellt (Tab. 1). Ich könnte aber zwei, drei, ja vier weitere solcher Tabellen präsentieren.

---

6 [http://rolandanderson.se/Winston\\_Churchill/Fifty\\_Years\\_Hence.php](http://rolandanderson.se/Winston_Churchill/Fifty_Years_Hence.php); <http://www.newsweek.com/life-other-planets-stephen-hawking-663607>.

7 CEBALLOS et al. 2017.

Tab. 1 Kandidatengene für genetisch-basierte „Verbesserungen“.

Kandidatengen	Wirkung
BRAC1/2	erhöht die Chance auf Brustkrebs von 12 auf 65 % (spät auftretend)
MYBPC3	hypertrophe Kardiomyopathie (spät auftretend)
GJB2	angeborene Taubheit
HFE	Hämochromatose; einige Varianten erhöhen die Lebenserwartung (siehe Tsimané-Volk in Bolivien)
KLB	Kontrolle des Alkoholverbrauchs
LPHN3	eng assoziiert mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
APOE4	zwei defekte Varianten erhöhen das Risiko für die Alzheimer-Erkrankung um den Faktor 12
APOC3	defekte Varianten reduzieren Triglyceride im Blut

Viele dieser Gene betreffen Krankheitsbilder oder Phänotypen, an deren Ausprägung nicht nur ein einziges Gen, sondern mehrere Gene beteiligt sein können, manchmal Hunderte. Dazu zählen beispielsweise Körpergröße, Intelligenz, Schizophrenie, Bluthochdruck oder Autismus. Im Fall des Autismus wird deren Anzahl auf ca. 800 geschätzt.<sup>8</sup> Welche das sind oder sein könnten, wird durch sogenannte Assoziationsstudien ermittelt. Man vergleicht die Genome von tausenden und abertausenden Personen mit und ohne entsprechende Krankheiten und ermittelt dann aus der Häufigkeit des Auftretens bestimmter Genvarianten deren Beitrag zum fraglichen Krankheitsbild.

Leider entsprechen solche Korrelationen nicht immer Kausalitäten, also unmittelbaren Zusammenhängen zwischen Ursache und Wirkung. Es ist daher nötig, Korrelationen mit anderer Evidenz zu untermauern, um echte Kausalitäten zu identifizieren. Zunächst einmal muss die Statistik stimmen. In einer der allerersten Assoziationsstudien der beschriebenen Art hat man vor ziemlich genau 10 Jahren, als die entsprechenden Technologien erstmals zur Verfügung standen, jeweils 2000 Patienten mit Diabetes Typ I und II, mit bipolaren Erkrankungen, Rheumatoider Arthritis und hohem Blutdruck mit den Genomen von 3000 gesunden Probanden verglichen. Im Falle des hohen Blutdrucks waren in dieser Analyse keine Unterschiede zu erkennen. Es schien so, als hätte dieser entweder keine genetischen Komponenten, was nicht sein kann, oder eben viele, die jede für sich in nur sehr geringem Maße zum ganzen Krankheitsbild beitragen. Inzwischen konnte in sehr viel größeren Studien bestätigt werden, dass mehr als 100 Regionen entlang des menschlichen Genoms mit hohem Blutdruck assoziiert sind.<sup>9</sup> Es wird nicht leicht werden, unter diesen die auch pharmazeutisch relevanten Gene zu identifizieren. Dazu stehen verschiedene Versuchsansätze zur Verfügung.

Im Falle einer vergleichsweise häufigen Form des Autismus gelang die Verknüpfung zwischen Genotyp und Phänotyp aus Vergleichen genomischer Sequenzen zwischen Schimpansen, Hominiden und heutigen Menschen. Es heißt immer, dass die genetische Identität zwischen uns und dem Schimpansen 99,9 % beträgt. Das ist richtig, aber eben nur ein Mittelwert. Es gibt Regionen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 16, in der wir heutigen Menschen

<sup>8</sup> <https://eichlerlab.gs.washington.edu/news/Spectrum2016Sept06.pdf>.

<sup>9</sup> PASANIUC and PRICE 2017.

6–8 Kopien eines bestimmten Gens tragen, Neanderthaler, Denisovans<sup>10</sup> und Schimpansen aber nur zwei. Die hohe Kopienzahl ist erst nach der Abspaltung von *Homo sapiens* von der Entwicklung der anderen Hominiden vor ca. 280 000 Jahren entstanden und hat uns offensichtlich einen evolutionären Vorteil verschafft. Bei der besonderen Form von Autismus, um die es hier geht, ca. 1 % aller Fälle von Autismus, fehlt dieses Gen vollständig, während gesunde Probanden immer mindestens vier Kopien aufweisen.<sup>11</sup> Das Produkt des in Frage stehenden Gens hat etwas mit dem Stoffwechsel von Eisen zu tun. Ob die hier untersuchte Form des Autismus mit Eisengaben behandelt werden könnte, wird derzeit untersucht. Der Fall ist ein Beispiel dafür, wie weit im Stoffwechsel ein Gen und sein Produkt von dem Phänotyp entfernt sein können, in dem es sich am Ende manifestiert.

Ein anderer Weg, dem molekularen Hintergrund einer Mutation auf die Schliche zu kommen, ist die Analyse des dem fraglichen Gen zugrundeliegenden Proteins. Im Fall des Sichelzellhämoglobins ist dies dem großen Chemiker LINUS PAULING schon 1947 gelungen.<sup>12</sup> Er hatte dabei eine glückliche Hand. Heute wissen wir, dass weniger als 10 % der mit Krankheiten assoziierten Mutationen in kodierenden Bereichen liegen, über 90 % daher in Abschnitten des Genoms, die für die Kontrolle der Genwirkung verantwortlich sind, also eben nicht für die Proteine selbst.

Bleibt der Ausweg über sogenannte Modellorganismen, wie Taufliege, Zebrafisch, Maus oder den Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*. Schon Friedrich NIETZSCHE war hier durchaus auf der Höhe der Zeit: „Ihr habt den Weg vom Wurm zum Menschen gemacht“, heißt es in *Also sprach Zarathustra*, „und Vieles ist in euch noch Wurm. Einst wart ihr Affen, und auch jetzt ist der Mensch mehr Affe, als irgend ein Affe“.<sup>13</sup> Soweit NIETZSCHE.

Doch zurück zu den Modellorganismen. Das Arbeiten mit ihnen ist heute weit verbreitet. Ein berühmtes Beispiel, das schon lange vor den heutigen Möglichkeiten entstand, ist die Onkomaus. Ihrem Genom wurde mittels eines Virus als Genfahre ein damals gerade entdecktes Krebsgen eingebaut, dessen Anwesenheit entsprechende Mäuse sehr viel anfälliger für Brustkrebs machte.<sup>14</sup> In den vergangenen 30 Jahren wurden hunderte von Krebsgenen in Mäusegenome eingeführt, um auf diese Weise die unterschiedlichsten Krebsformen nachzustellen. Krebs ist eine genetische Krankheit und immer durch Ausfälle oder Überaktivitäten diverser Krebsgene verursacht. Mäuse sind nicht Menschen, auch nicht kleine Menschen, aber in Sachen Krebsentstehung durchaus als Modellsysteme geeignet.

Zielführender wäre es aber auf jeden Fall, ähnliche *Knock-out*- oder *Knock-in*-Situationen beim Menschen selbst zu schaffen bzw. zur Verfügung zu haben. Da sich Experimente dieser Art verbieten, stellt sich die Frage, ob die Natur nicht selbst solche Konstellationen geschaffen hat. Im Prinzip scheint dies wegen der geringen genetischen Verwandtschaft in den europäischen oder schwarz-afrikanischen Bevölkerungen extrem unwahrscheinlich. Es wäre ein ausnehmend seltener Zufall, dass sich zwei Partner zusammenfinden, die in ein und demselben Gen eine *Knock-out*-Mutation besitzen. Anders in islamischen Bevölkerungskreisen. So ist es in der pakistanischen Gesellschaft üblich, Kusinen oder Vettern 1. Grades zu heiraten. Das führt u. a. dazu, dass in England lebende Pakistaner bzw. Pakistanerinnen nur 3 % aller

10 Denisovans (Denisova-Menschen) waren eine Gattung des Menschen, die während der Altsteinzeit im Altai-Gebirge im südlichen Sibirien lebten.

11 NUTTLE 2016.

12 PAULING et al. 1949.

13 NIETZSCHE 1883–1891, Bd. I, S. 9.

14 STEWART et al. 1984.

Neugeborenen stellen, aber mehr als ein Drittel der in England mit genetischen Defekten geborenen Kinder. In einer breit angelegten Studie von gut 10000 Personen mit pakistanischem Hintergrund wurden denn auch gut 1000 Gene identifiziert, die in entsprechenden Personen in beiden Genvarianten defekt, also echte *Knock-outs*, sind.<sup>15</sup> Einige dieser Gene haben mit dem Fettstoffwechsel zu tun. Ihr Ausfall erlaubt eine schnelle Umsetzung von Blutfetten, etwas, was die Pharmaindustrie interessiert. Inzwischen hat man solche Studien mit sehr viel größeren Teilnehmerzahlen als bislang initiiert. Es bleibt die Hoffnung, noch sehr viel mehr solche *Knock-outs* zu identifizieren.

Das Verfahren ist natürlich beschränkt auf solche Gene, deren Verlust noch mit dem Leben vereinbar ist. Außerdem ist davon auszugehen, dass Gene, die mit den höheren kognitiven Leistungen des Menschen verknüpft sind, also Sprache, Bewusstsein, Gedächtnis, Musikalität, auf diese Weise kaum zu finden sein werden.

Ein Ausweg, der in anderen Zweigen der Naturwissenschaften gegangen wird, ist die Synthese entsprechender Eigenschaften oder Systeme. Als ich selbst als einer von 51 Doktoranden zwischen 1965 und 1968 an der chemischen Synthese des Vitamins B12 beteiligt war, galt als Beweis für die Struktur allein die Synthese aus einfachen, bekannten Vorläufern (Abb. 4). Physikalische Messungen aller Art haben natürlich geholfen und die Arbeit erleichtert, aber die entscheidende Frage, warum das Vitamin B12 so aussieht, wie es aussieht, war nur durch schrittweise Synthese zu beantworten. Diese Aufgabe stellte ungeahnte Anforderungen an die synthetische organische Chemie der damaligen Zeit. Aber sie wurde gelöst.<sup>16</sup>

Die Frage ist, ob man diesen Weg der Synthese auch in der Biologie beschreiten kann, ja beschreiten soll. Es wird versucht. Kürzlich erschien eine Arbeit, in der die Synthese eines ganzen Hefegenoms mit seinen 15 Chromosomen beschrieben wurde.<sup>17</sup> Auch in diesem Fall geschah dies nicht aus praktischen, sondern ganz grundsätzlichen Erwägungen. Warum sehen die Chromosomen so aus, wie sie aussehen? Warum sind es nicht 14 oder 16? Welche Abschnitte sind für den Erhalt der Struktur wichtig und welche nicht? Ließe sich aus einer solchen Analyse etwas über das menschliche Genom lernen, auch wenn dieses 1000-mal größer ist? Ein Projekt zur Synthese des menschlichen Genoms ist in Arbeit. Hier stehen wir noch ganz am Anfang, aber vor einer zentralen Frage der sogenannten Synthetischen Biologie.

Nun steht es nirgends geschrieben, dass man biologische Systeme mit Komponenten aus Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff und Phosphor nachstellen muss. Warum nicht auch mit Silicium? Tatsächlich ist „Künstliche Intelligenz“ dabei, auch die wissenschaftliche Forschung zu transformieren.<sup>18</sup> Ich meine nicht so sehr die Supercomputer, die jeden, auch den besten Schachspieler oder neuerdings sogar Poker- oder Go-Spieler, besiegen.<sup>19</sup> Vielmehr gibt es heute Beispiele direkt aus dem Umfeld der Forschung. In der Pharmaindustrie beispielsweise wird seit langem daran gearbeitet, Bakterien zur Produktion interessanter Wirkstoffe heranzuziehen und die entsprechenden Produktionsstämme zu optimieren. Dabei müssen die Gene jedes einzelnen Syntheseschritts mutiert und dann diejenigen Varianten identifiziert werden, die in der Summe zu erhöhten Ausbeuten des gewünschten Endproduktes führen. Das klingt

---

15 SALEHEEN et al. 2017; <http://www.telegraph.co.uk/culture/hay-festival/8544359/Hay-Festival-2011-Professor-risks-political-storm-over-Muslim-inbreeding.html>; <https://www.defendevropa.org/2017/migrants/inbreeding-pakistani-costing-billions/>.

16 ESCHENMOSER 2011.

17 RICHARDSON et al. 2017.

18 APPENZELLER 2017.

19 MORAVČÍK et al. 2017.

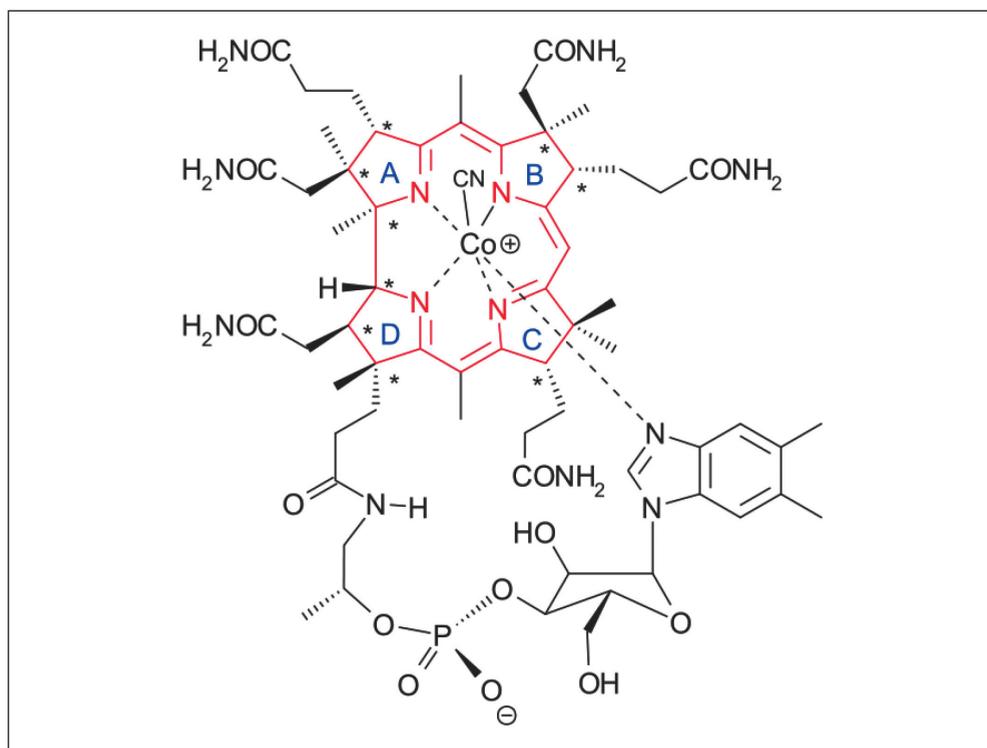


Abb. 4 Struktur des Vitamins B12. Mit einem \* sind die neun asymmetrischen Kohlenstoffatome gekennzeichnet. Eine besondere synthetische Herausforderung war u. a. die gegenüber den Porphyrinen verkürzte Verknüpfung zwischen den Ringen A und D. Quelle: ESCHENMOSER 2011.

geradlinig und überschaubar einfach, ist es aber nicht, da die Genome, auch die von Bakterien, komplex und daher für unerwartete Abweichungen gut sind bzw. von der erwarteten Reaktionsfolge abweichen. Es ist ein wenig wie eine Bergbesteigung. Wer das Ziel zunächst aus größerer Distanz sieht und meint, die Besteigung des ersten größeren Hügels müsse bereits zum Ziel führen, ist meist auf dem Holzweg. In der Praxis bedarf es häufig größerer Umwege, mit anderen Worten: der Erkennung unerwarteter Genkombinationen, die auf dem Weg der Stoffwechsoptimierung zum Ziel führen. Wer auf solchen verschlungenen Pfaden Erfolg haben will, muss immer genau wissen, wo er gerade ist, muss die Orientierung behalten. Dafür sind lernfähige Roboter besser geeignet als Menschen, auch wenn die Roboter, die am Ende Erfolg haben, nicht wirklich wissen warum, mit anderen Worten, die Biochemie hinter der von ihnen gefundenen Lösung nicht verstehen. Aber, Hauptsache, die Ausbeute stimmt.

Die „Künstliche Intelligenz“ wird uns voranbringen, weiter vielleicht als uns lieb ist oder lieb sein kann. Schon jetzt ermöglichen es uns Google und andere, uns wesentlich besser zu kennen, als wir selbst es tun möchten. Denken sie nur an die tragbaren Sensoren oder Monitore, die biometrische Daten aufzeichnen und daraus entsprechende Schlussfolgerungen ziehen, beispielsweise unsere augenblickliche Lebenserwartung oder unsere Lesepreferenzen. Es mag schon sein, dass das menschliche Gehirn mit der Umwandlung von riesigen Datenmengen in brauchbare Information alleine nicht mehr fertig wird – und daher diese Arbeit den

Robotern überlässt. Aber bringt dies und Ähnliches uns dem Verständnis unserer kognitiven Leistungen näher, wie sie uns als Spezies *Homo sapiens* charakterisieren und die wir dann gegebenenfalls verbessern wollen?

Der Versuch einer Antwort auf diese Frage ruft jene auf den Plan, die direkt und unmittelbar meinen, mit menschlichen Embryonen arbeiten zu müssen, und jene, die davon ausgehen, dass Verbesserungen tatsächlich möglich sind, sowie jene, die nun endlich den Traum nach dem „Übermenschen“ verwirklicht sehen.

Der Reihe nach! Anfang August 2017 wurden Arbeiten einer Arbeitsgruppe der *Oregon Health and Science University* bekannt, in denen gespendete Eizellen befruchtet worden waren mit Spermien eines heterozygoten Spenders, der an einer erblich bedingten Herzmuskelschwäche leidet, bei dem also die Hälfte der Spermien mit einer mutierten Form des entsprechenden Gens, genannt MYBPC3, versehen war.<sup>20</sup> Gleichzeitig wurden CRISPR/Cas9-Proteine in die Zellen injiziert. Im Ergebnis trugen 42 der insgesamt 58 injizierten Embryonen in allen Zellen die entsprechende Wildtypvariante der Eizelle, was allerdings die publizierten Daten so nicht hergeben. Angesichts der Bedeutung des Experiments hätte man schon erwartet, dass nicht nur die Abwesenheit des mutierten Gens gezeigt wird, sondern auch die Anwesenheit der gesunden Variante. Wie dem auch sei: Unerwünschte Nebeneffekte, wie Einbauten an der falschen Stelle oder eine Mosaikbildung, wurden nicht beobachtet. Die Embryonen wurden im 4–8-Zell-Stadium untersucht und dann verworfen. Im Prinzip aber waren sie in einem Stadium, in dem sie auch in eine Gebärmutter hätten eingesetzt werden können.

In den USA sind Manipulationen an menschlichen Embryonen erlaubt, solange die genveränderten Embryonen nicht ausgetragen werden. In Deutschland sind sie gemäß Embryonenschutzgesetz von 1990 bei Strafe verboten. Ende März dieses Jahres hat eine Arbeitsgruppe der Leopoldina ein Diskussionspapier veröffentlicht,<sup>21</sup> in dem eine Öffnung des Embryonenschutzgesetzes verlangt wird, um wenigstens mit sogenannten verwaisten Embryonen arbeiten zu dürfen. Solche Embryonen entstehen als Nebenprodukte bei der *In-vitro*-Fertilisation, wenn die Superovulation mehr Embryonen liefert, als der Gesetzgeber erlaubt, in eine Gebärmutter einzupflanzen. Sie werden tiefgefroren, um schließlich beseitigt zu werden. Mit diesen wäre es möglich, die sehr frühe Entwicklung des Menschen, etwa in den ersten vierzehn Tagen, zu studieren, in einer Phase, in der entscheidende Weichen für alles spätere Geschehen gestellt werden. Wir hatten uns eine breite öffentliche Diskussion unseres Anliegens gewünscht. In den Medien gab es seinerzeit eher bescheidene Reaktionen, meist negativer Art, eben das Übliche, Altbekannte. Mit der Diesel- und Eierkrise<sup>22</sup> geriet das Ganze dann in Vergessenheit. Ob das Thema nach den bevorstehenden Wahlen wiederbelebt werden kann, wird man sehen. Wichtig wäre dies auch und vor allem als Signal für Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler, die sich andernfalls von einem ganz entscheidenden und zukunftssträchtigen Arbeitsgebiet ausgeschlossen sähen.

20 MA et al. 2017.

21 Leopoldina 2017.

22 Der Volkswagen-Autokonzern hatte bereits 2015 den Einsatz von Software zur Manipulation von Abgaswerten in Umwelttests einräumen müssen und wurde dafür in den USA verklagt. Die Diskussionen in der Öffentlichkeit darüber verstärkten sich im Frühjahr 2017 erneut und ließen Fahrverbote für ältere Dieselmotoren möglich erscheinen. In den Niederlanden und später auch in Deutschland wurden vermeintlich mit dem Insektizid Fipronil belastete Eier aus den Geschäften genommen. Der Lebensmittelskandal beherrschte vorübergehend die Schlagzeilen.

Uns ging es bei unseren Forderungen nicht um die Erzeugung von CRISPR-Babys, denn es gibt viele Gründe, warum man solchen Versuchen kritisch gegenüberstehen muss. Zum einen steht eine Alternative zur Verfügung, nämlich die Präimplantationsdiagnostik (PID abgekürzt), die aus einer Anzahl von Embryonen diejenigen herauslesen kann, die den jeweils fraglichen Defekt tragen bzw. nicht tragen. Das ist heute schon Routine. Die PID müsste übrigens auch bei den in Oregon erzeugten Embryonen zur Anwendung kommen, denn obwohl die Ausbeuten an korrekt veränderten Embryonen hoch waren, 42 aus 58, also gut 70 %, sind sie längst nicht quantitativ.

Andere Hürden sind die Embryonen selbst. Ihre Herstellung durch Superovulation ist keine einfache Prozedur, und für die betroffenen Frauen nicht risikolos. Erlaubt ist sie nur, wenn die so gewonnenen Embryonen zum Zweck der Einleitung einer Schwangerschaft gewonnen werden, nicht zu Forschungszwecken. Mit dem Hinweis auf die „Würde der Frau und ihre körperliche Unversehrtheit“ habe ich diese Argumentation immer geteilt. Bald könnte diese Einschränkung jedoch hinfällig werden.

Schon Ende 2016 ist es japanischen Forschern gelungen, im System Maus Eizellen aus Zellen der Haut herzustellen, diese zu befruchten und nach Einpflanzen in eine Gebärmutter entsprechende Mäuse zu generieren.<sup>23</sup> Es sollte nicht weiter schwierig sein, das, was in der Maus möglich ist, bald auf den Menschen zu übertragen. Allfällige Interessenten für Eizellen, von der Forschung bis hin zu Familien und Einzelpersonen, hätten dann einen unlimitierten Zugang zu Embryonen, mit allem was das für die *In-vitro*-Fertilisation bedeutet, auch für deren Kosten.

Diese vielleicht schon bald zu erwartende Leichtigkeit des Zugangs zu menschlichen Embryonen, die uns bevorstehen könnte, macht eine Ablehnung des Genom-Editierens nicht einfacher. Es bleiben für mich aber zwei schwerwiegende Einwände.

Zum einen geht es um die Komplexität des Genoms. Was meine ich damit? Nehmen wir nur das Beispiel der Sichelzellanämie. Wir wissen letztlich nicht, was geschieht, wenn ein einziges Gen in seinen Normalzustand zurückgeführt wird, also beispielsweise das Sichelzelliglobin-Gen in seine natürliche Variante. Auf den ersten Blick sieht dies trivial aus, ist es aber nicht. Von der mutierten Sichelzellvariante wissen wir, dass ihre Expression eine gewisse Resistenz gegen schwere Verlaufsformen der Malaria verleiht. Das hat verschiedene Gründe. Einer davon ist, dass das Sichelzelliglobin, aber nicht die natürliche Variante, als Aktivator einer Reihe anderer Gene fungiert, deren Produkt Kohlenmonoxid produziert, was dem Malariaparasiten das Leben schwermacht. Wer hätte dies voraussehen können? Auch mit den heutigen Technologien wäre dies nicht möglich. Welche anderen Gene das Sichelzelliglobin gegebenenfalls aktiviert oder hemmt ist ebenfalls nicht bekannt. Angesichts der Größe des menschlichen Genoms einerseits und epigenetischer Phänomene andererseits handelt es sich hier um einen enormen Unsicherheitsfaktor.

Wir sollten auch nicht vergessen, welche Steuerungsleistung das Genom vollbringen muss. Aus einem einzigen Embryo organisiert ein und dasselbe Genom einen ganzen Menschen mit seinen hunderten von Zelltypen, deren 20 Billionen Zellen jede für sich dasselbe Genom trägt. Dieses Genom ist drei Milliarden Bausteine lang, wovon nur etwa 100 Millionen für Proteine kodieren, die anderen 2,9 Milliarden sind alleine Steuerungsleistungen vorbehalten. In diesen Apparat hineinzufunken, ist auf dem gegenwärtigen Stand unseres Wissens unvertretbar, ein reines Vabanque-Spiel.

---

23 HIKABE et al. 2016.

Oder denken wir an die Labilität des Genoms. In manchen Zelltypen, vor allen Dingen in Krebszellen, kann es gelegentlich zur Pulverisierung der Chromosomen kommen, ein Auseinanderbrechen der Chromosomen in viele kleine Stücke. Man spricht hier von Chromotripsis.<sup>24</sup> Warum dies geschieht und welche Signale für dieses Auseinanderbrechen verantwortlich sein könnten, ist völlig unbekannt.

Und schließlich – gewissermaßen als Wink mit dem Zaunpfahl – zurück zum Problem der vielen Krankheiten oder Phänotypen mit komplexem genetischem Hintergrund, – ein Hintergrund, der aber wegen so vieler beteiligter Gene nicht leicht festzumachen ist. Ich denke an den schon diskutierten Autismus, an Schizophrenie, Diabetes, Cholesterinspiegel, Autoimmunkrankheiten wie Rheumatoide Arthritis, aber auch morphometrische Merkmale, wie Körpergröße, *Body-Mass-Index* (BMI) oder Fettsucht. Die diesjährige Biennale in Venedig wurde mit dem Film *Downsizing* eröffnet, in dem es um Menschen geht, die nur noch ein Achtel unserer Körpergröße haben und dadurch mit den Ressourcen dieser Erde besser auskommen. Science-Fiction natürlich, aber die komplexe Genetik der Körpergröße ist durchaus ein aktuelles Thema.

Wie kommt es, dass hier so viele Gene beteiligt sind und dass diese auch noch über das ganze Genom verteilt vorliegen? Immerhin gibt es Hinweise darauf, dass die Vererbungsmuster natürlich nicht einfach dem Zufall unterworfen sind und, wenn auch in Grenzen, ebenfalls zelltypspezifische Gene betreffen; dass also im Falle von Autismus oder Schizophrenie vermehrt Gene betroffen sind, die mit dem Nervensystem zu tun haben, oder bei Autoimmunkrankheiten wie Rheumatoider Arthritis entsprechende Gene des Immunsystems. Aber auch deren jeweilige Beiträge bleiben extrem gering. Wie lässt sich dies verstehen? Wahrscheinlich nur unter der Annahme, dass die Anzahl regulatorischer Netzwerke in unseren Zellen sehr viel größer ist, als bislang vermutet. Etwas überspitzt gesagt, ist jedes Gen mit jedem anderen Gen verknüpft, auch wenn das eine oder andere mit dem beobachteten Phänotyp wenig oder nichts zu tun zu haben scheint. Die Situation erinnert an jene bei Klimafragen, bei denen der Schlag eines Schmetterlingsflügels im fernen Japan ein Gewitter am Starnberger See auslösen kann. Zytoplasma und Genom verhalten sich demgemäß nicht viel anders als die Atmosphäre, ein großes Kontinuum von Signalen, die miteinander verknüpft sind. Beide sind komplexe adaptive Systeme, die, fernab vom chemischen Gleichgewicht, sich durch Selbstorganisation und entsprechende Energiezufuhr aufrechterhalten.

Wie solche Systeme, wenn wir nun auf das Genom zurückkommen, auf Störungen durch genetische Varianten reagieren, ist bislang kaum untersucht. Auch hier wird es Varianten geben, deren Effekte ausgeprägter sind, als andere. Wenn deren Arbeitsweise verstanden ist, wird man sich an die weniger ausgeprägten Varianten heranwagen. Komplexe Systeme sind, wenn überhaupt, letztlich nur durch schrittweise Reduktion ihrer Komplexität zu verstehen.<sup>25</sup>

Wie könnte das gehen? Ich denke, man müsste eine Liste von Voraussetzungen oder Bedingungen definieren, die auf jeden Fall erfüllt sein müssen, bevor man an die Schaffung eines CRISPR-Babys auch nur denkt. Es geht um zentrale Schaltkreise und ihre Dynamik, die für die Entstehung eines Menschen unverzichtbar sind. Die Arbeit an einer solchen Liste muss keineswegs bei Null beginnen. Vieles ist bereits bekannt und erreicht, aber es fehlt oft der systemische Blick. Von einem auch nur ansatzweisen Verständnis der Funktion des Genoms

---

24 MAHER und WILSON 2012.

25 Eine sorgfältige und ausführliche Erläuterung von Problemen der Komplexität und Selbstorganisation in biologischen Systemen findet sich in KAUFMANN 1993.

sind wir weit entfernt. Wer also sind wir, dass wir diese Unwägbarkeiten bei der allfälligen Schaffung eines CRISPR-Babys einfach beiseiteschieben könnten? Eine gen-editierte Pflanze oder ein gen-editierter Wurm können einfach beseitigt werden, wenn etwas schiefgeht, aber ein menschliches Baby? Auch und gerade in der Wissenschaft ist es unverzichtbar, das Ende im Auge zu behalten, ja vom Ende her zu denken.

Stattdessen sollte sich die Wissenschaft auf die Editierung der Genome somatischer Zellen, also von ausdifferenzierten Zellen, konzentrieren, die keine Keimbahnzellen sind und deren Mutationen daher nicht auf die Nachkommen übertragen werden. Dies klingt vernünftig und aussichtsreich. Eine ganze Reihe diesbezüglicher Therapieansätze sind bereits in der Klinik angelangt.

Außer plausiblen Alternativen, wie der PID, oder juristischen bzw. wissenschaftlichen Hürden, wie ich sie besprochen habe, stehen der Keimbahntherapie auch noch andere Probleme und unbeantwortete Fragen im Wege. Über religiöse Einwände will ich hier nicht reden, außer vielleicht einen Satz GALILEIS zu zitieren, aus einem Brief an CHRISTINA, Großherzogin der Toskana, aus dem Jahre 1615: „Es ist die Absicht des Heiligen Geistes, uns zu lehren, wie man in den Himmel kommt, nicht wie der Himmel sich bewegt.“<sup>26</sup> Diese Einsicht hat die Kirche in den letzten 400 Jahren nicht verinnerlichen können. Dass ihr dies über die Embryonenforschung gelingt, ist nicht zu erwarten.

Was mich allerdings sehr an den neuen Entwicklungen stört, ist das wieder auflebende Gedankengut der „Eugenik“. Der Begriff stammt von Francis GALTON, einem Vetter von Charles DARWIN, aus dem späten 19. Jahrhundert. Er, GALTON, war beseelt von der Vorstellung, dass das was für Blumen und Nutztiere funktioniert, auch für unsere Spezies nützlich sein muss. Wir unterscheiden seither positive und negative Eugenik, also das selektive Züchten auf gute Merkmale und das Ausgrenzen von Menschen mit genetischen Defekten.

Negative Eugenik im schwärzesten Sinne haben die Nationalsozialisten betrieben. Unterstützt von linientreuen Wissenschaftlern und Ärzten wurden Hunderttausende von Menschen als lebensunwert charakterisiert und dann sterilisiert bzw. ermordet. Wir als Deutsche tragen in diesem Umfeld eine besondere Verantwortung. Es geht letztlich um die Menschenwürde. Wer, wenn nicht wir Deutschen, muss sich des hinter diesem Begriff stehenden Wertekanons gerade an den Grenzen unserer technologischen Handlungsmöglichkeiten immer bewusst sein und bewusst bleiben.

Positive Eugenik betreiben wir alle mehr oder weniger bewusst, indem wir Partner suchen, die gesund sind und mit denen wir uns auch kulturell identifizieren. Das war wohl schon immer so. Aber auch hier nähern wir uns einem Rubikon. Seit einiger Zeit ist es nämlich möglich, im Blut einer Schwangeren die DNA des Fötus nicht nur nachzuweisen, sondern auch zu sequenzieren. Durch dieses pränatale Testen wird man also nicht nur die offensichtlichen oder die gefürchteten Defekte, wie Down-Syndrom, nachweisen können, sondern auch defekte Gene, von deren Existenz man zunächst keine Kenntnis hatte. In einigen amerikanischen Krankenhäusern, in denen diese Technologie angeboten wird, führt das bereits zu entsprechenden Abbrüchen.<sup>27</sup> Auch auf diese Weise wird sich der Genpool des Menschen ändern. Es besteht auf längere Sicht die Gefahr einer Zweiklassengesellschaft, also von „normalen“ Menschen und „up-gegradeten“ Menschen, die sich uns normalen Menschen gegenüber überlegen fühlen könnten.

<sup>26</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Letter\\_to\\_the\\_Grand\\_Duchess\\_Christina](https://en.wikipedia.org/wiki/Letter_to_the_Grand_Duchess_Christina) (zuletzt geöffnet am 9. 1. 2019).

<sup>27</sup> <http://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=common-tests-during-pregnancy-85-P01241> (zuletzt geöffnet am 13. 11. 2017).

Eine andere Variante der positiven Eugenik ist der sogenannte „Hyper-Rassismus“. Angetrieben durch das Sirenengeheul des CRISPR-Hypes, dem sie unkritisch zuhören und mit dem sie meinen, diese Zukunft habe längst begonnen, sind die sogenannten Akzelerationisten Betreiber einer Entwicklung, die auf eine Optimierung des Menschen abzielt. Akzelerationisten heißen sie, weil sie die genannten Entwicklungen nicht nur unterstützen, sondern sie sogar beschleunigen wollen. Dazu brauche es den Mut oder – würden wir nicht besser sagen – die Arroganz einer „dunklen Aufklärung“, die alles beiseiteschieben will, was an Gesetzen und Moralvorstellungen Ansätzen dieser Art entgegensteht. Sie wollen Sonderwelten und Monokulturen schaffen, in denen nur noch „intelligente Menschen“ existieren, die nach ihrem Bilde geschaffen sind.

So weit sind wir noch nicht; aber allein der Gedanke, dass in diese Richtung gedacht wird, macht mir Sorgen. Denken wir nur an die Sprache eines Steve BANNON, des ehemaligen Chefstrategen von Präsident Donald TRUMP, und an dessen gegen die vermeintlichen Gefahren der Immigration aus Schwarzafrika und Mexiko gerichteten populistischen Nationalismus. Der Ku-Klux-Klan lässt grüßen. Dazu der Hass auf die international denkenden „säkularen“ Eliten, wie er uns Wissenschaftler charakterisiert.<sup>28</sup> Diese Ausgrenzungsstrategien tragen schnelle Früchte, siehe Charlottesville,<sup>29</sup> schneller jedenfalls als erwartet.

Gleichzeitig sind Leute wie Elon MUSK und Mark ZUCKERBERG auf dem Wege zum Mars, in der Hoffnung, den Rest der Menschheit, wie *DIE ZEIT* kürzlich schrieb, auf der von Umweltkatastrophen verwüsteten Erde zurückzulassen.<sup>30</sup> So wirr und außerirdisch dies klingt, so wichtig ist es, mit einer gewissen Standhaftigkeit unsere Tugenden als Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu leben, wozu es auch gehört, unsere Grenzen zu erkennen und nicht den alten Ideen der Eugenik hinterherzulaufen.

Verehrte Festversammlung, die Evolution des Menschen verläuft anders als die aller anderen Lebewesen. Sie ist vor allem getrieben durch die Ausbildung des präfrontalen Cortex, die vor ca. 300 000 Jahren begann. Dessen Erfindungsreichtum arbeitet ungebrochen und stellt gewissermaßen einen zweiten, zusätzlichen Code dar, auf den sich unser Überleben stützen kann. Ich habe darüber gesprochen, wie dieser neuronale Urknall der anderen Stütze unseres Überlebens dem Genom seine Geheimnisse zu entreißen beginnt. Entsprechend groß ist die Aufregung über die ungeahnten Möglichkeiten des Genom-Editierens. Dies erinnert mich an eine Geschichte um Maurice HERZOG, den großen französischen Alpinisten, den Erstbesteiger des Annapurna, des ersten 8000er überhaupt, am 3. Juni 1951. In seiner Beschreibung dieser Meisterleistung, die zu einem Bestseller wurde, schreibt er: So wichtig es ist, einen solchen extremen Berg zu besteigen, so wichtig ist es, lebend wieder herunterzukommen, um der staunenden Welt dieses Ereignis mitzuteilen und sich selbst dieser eigenen Leistung zu vergewissern. „Denn“, so schließt er seinen Bericht, „es gibt andere Annapurnas in unserem Leben“<sup>31</sup> (Abb. 5).

Der Hype um CRISPR/Cas9 ist gewissermaßen der Annapurna der modernen Biologie, aber dies ist natürlich erst der Anfang. Andere Annapurnas auf dem Wege zum Verständnis des menschlichen Genoms müssen und werden folgen. Der durch CRISPR/Cas9 bewirkte schnelle Wissensfortschritt zwingt uns dazu, Farbe zu bekennen, Farbe bezüglich dessen,

28 TANENHAUS 2017.

29 Infolge der Eskalation einer Demonstration Rechtsradikaler in der Universitätsstadt Charlottesville im US-Bundesstaat Virginia kamen im August 2017 mehrere Menschen ums Leben oder wurden schwerverletzt.

30 *DIE ZEIT* 2017.

31 HERZOG 1952, S. 190.

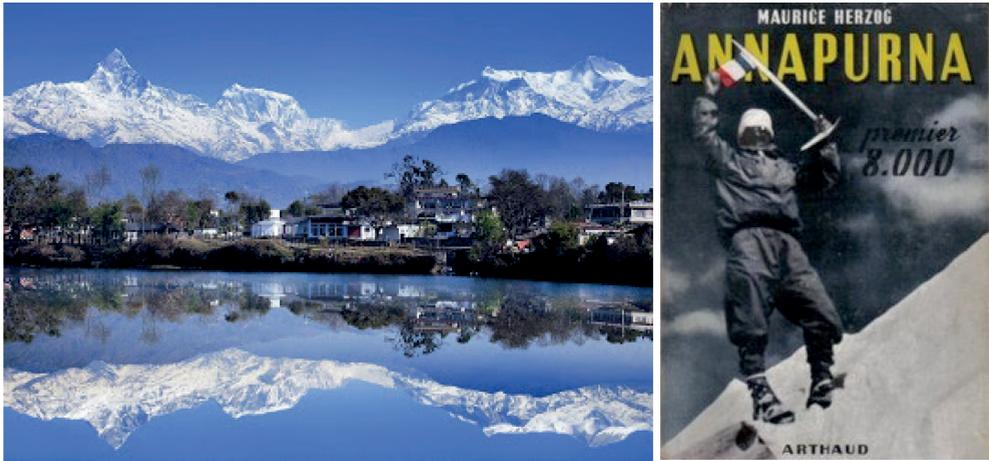


Abb. 5 „Es gibt noch andere Annapurnas in unserem Leben“, aus *Annapurna*, von Maurice HERZOG (1919–2012); franz. Erstausgabe 1951

was wir tun wollen, tun können, und was nicht. Wo wollen wir die rote Linie ziehen? Bislang konnten wir uns in Sachen eines „Up-grades“ des Menschen hinter technischen Mängeln verstecken, wie z. B. „Off-target“-Mutationen. Damit scheint es nun vorbei. Es könnte gehen. Es geht also um die Wurst. Es geht um unsere Integrität als Spezies. Ich persönlich halte die von mir beschriebenen Hürden für unüberwindlich. Ob andere dies auch so sehen oder uns den Zarathustraschen „Übermenschen“ bescheren, wird sich zeigen.

Was auch immer geschehen wird, eines ist klar: CRISPR/Cas9 hat uns die lebende Natur in aller ihrer Größe und Komplexität offenbart, wie nichts anderes zuvor. Allein schon deswegen ist es eine Jahrhundertfindung.

### Literatur

- APPENZELLER, T.: The scientist's apprentice. *Science* 357, 16–17 (2017)
- CEBALLOS, G., EHRLICH, P. R., and DIRZO, R.: Biological annihilation via the ongoing sixth mass extinction signaled vertebrate population losses and declines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114, E6089–E6096 (2017)
- DIE ZEIT: Unterwegs zum „neuen Menschen“. DIE ZEIT vom 14. Juni 2017, Feuilleton, S. 47 (2017)
- DOUDNA, J., and CHARPENTIER, E.: The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 346, doi:10.1126/science.1258096 (2014)
- ESCHENMOSE, A.: Etiology of potentially primordial biomolecular structures: From vitamin B12 to the nucleic acids and an Inquiry into the chemistry of life's origin: A retrospective. *Angewandte Chemie Int. Ed.* 50, 12412–12472 (2011)
- GREEN, E. D., RUBIN, E. M., and OLSON, M. V.: The future of DNA sequencing. *Nature* 550, 179–181 (2017)
- HERZOG, M.: *Annapurna premier 8.000*. Paris et al.: Arthaud 1951 (dt.: HERZOG, M.: *Annapurna*. Erster Achttausender. Berlin u. a.: Ullstein 1952)
- HIKABE, O., HAMAZAKI, N., NAGAMATSU, G., OBATA, Y., HIRAO, Y., HAMADA, N., SHIMAMOTO, S., IMAMURA, T., NAKASHIMA, K., SAITOU, M., and HAYASHI, K.: Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 539, 299–303 (2016)
- KAUFMANN, S. A.: *The Origins of Order*. New York, Oxford: Oxford University Press 1993
- Leopoldina: Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina: Ethische und rechtliche Beurteilung des *genome-editing* in der Forschung an humanen Zellen. *Ethical and legal assessment of genome editing in research on human cells*. Diskussion Nr. 10 (März 2017)

- MA, H., MARTI-GUTIERREZ, N., PARK, S.-W., WU, J., LEE, Y., SUZUKI, K., KOSKI, A., JI, D., HAYAMA, T., AHMED, R., DARBY, H., VAN DYKEN, C., LI, Y., KANG, E., PARK, A.-R., KIM, D., KIM, S.-T., GONG, J., GU, Y., XU, X., BATTAGLIA, D., KRIEG, S. A., LEE, D. M., WU, D. H., WOLF, D. P., HEITNER, S. B., BELMONTE, J. C. I., AMATO, P., KIM, J.-S., KAUL, S., and MITALIPOV, S.: Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature* 548, 413–419 (2017)
- MAHER, C. A., and WILSON, R. K.: Chromotripsis and human diseases: Piecing together the shattering process. *Cell* 148, 29–32 (2012)
- MORAVČÍK, M., SCHMID, M., BURCH, N., LISÝ, V., MORRILL, D., BARD, N., DAVIS, T., WAUGH, K., JOHANSON, M., and BOWLING, M.: DeepStack: Expert-level artificial intelligence in heads-up no-limit poker. *Science* 356, 508–513 (2017)
- NIETZSCHE, F.: Also sprach Zarathustra. 4 Bde. Chemnitz: Schmeitzner 1883–1884 (Bd. 1–3), Leipzig: Naumann 1891 (Bd. 4)
- NUTTLE, X., GIANNUZZI, G., DUYZEND, M. H., SCHRAIBER, J. G., NARVAIZA, I., SUDMANT, P. H., PENN, O., CHIANTANTE, G., MALIG, M., HUDDLESTON, J., BENNER, C., CAMPONESCHI, F., CIOFI-BAFFONI, S., STESSMAN, H. A., MARCHETTO, M. C., DENMAN, L., HARSHMAN, L., BAKER, C., RAJA, A., PENEWIT, K., JANKE, N., TANG, W. J., VENTURA, M., BANCİ, L., ANTONACCI, F., AKEY, J. M., AMEMIYA, C. T., GAGE, F. H., REYMOND, A., and EICHLER, E. E.: Emergence of a Homo-sapiens-specific gene family and chromosome 16p11.2 CNV susceptibility. *Nature* 536, 205–209 (2016)
- PASANIUC, B. D., and PRICE, A. L.: Dissecting the genetics of complex traits using summary association statistics. *Nature Rev. Genet.* 18, 117–127, doi:10.1038/nrg.2016.142 (2017)
- PAULING, L., ITANO, H. A., SINGER, S. J., and WELLS, I. C.: Sickle cell anemia a molecular disease. *Science* 110, 543–548 (1949)
- RICHARDSON, S. M., MITCHELL, L. A., STRACQUADANIO, G., YANG, K., DYMOND, J. S., DICARLO, J. E., LEE, D., HUANG, C. L., CHANDRASEGARAN, S., CAI, Y., BOEKE, J. D., and BADER, J. S.: Design of a synthetic yeast genome. *Science* 355, 1040–1044 (2017)
- SALEHEEN, D., NATARAJAN, P., ARMEAN, I. M., ZHAO, W., RASHEED, A., KHETARPAL, S. A., WON, H. H., KARCEW-SKI, K. J., O'DONNELL-LURIA, A. H., SAMOCHA, K. E., WEISBURD, B., GUPTA, N., ZAIDI, M., SAMUEL, M., IMRAN, A., ABBAS, S., MAJEED, F., ISHAQ, M., AKHTAR, S., TRINDADE, K., MUCKSAVAGE, M., QAMAR, N., ZAMAN, K. S., YAQOUB, Z., SAGHIR, T., RIZVI, S. N. H., MEMON, A., HAYAT MALLICK, N., ISHAQ, M., RASHEED, S. Z., MEMON, F. U., MAHMOOD, K., AHMED, N., DO, R., KRAUSS, R. M., MACARTHUR, D. G., GABRIEL, S., LANDER, E. S., DALY, M. J., FROSSARD, P., DANESH, J., RADER, D., and KATHIRESAN, S.: Human Knockouts and phenotypic analysis in a cohort with a high rate of consanguinity. *Nature* 544, 235–239 (2017)
- TANENHAUS, S.: The making of the tabloid presidency. Review of: Green, J.: Devil's Bargain: Steve Bannon, Donald Trump, and the Storming of the Presidency. New York Review of Books 64/13, unpag. (2017)
- STEWART, T. A., PATTENGALE, P. K., and LEDER, P.: Spontaneous mammary adeno- carcinomas in transgenic mice that carry and express MTV/myc fusion genes. *Cell* 38, 627–637 (1984)

Prof. Dr. Dr. h. c. Ernst-Ludwig WINNACKER  
Genzentrum München und Department für Biochemie  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Feodor-Lynen-Straße 25  
Raum A0.72  
81377 München  
Bundesrepublik Deutschland  
Tel.: +49 89 218076734  
E-Mail: elwinnacker@gmail.com